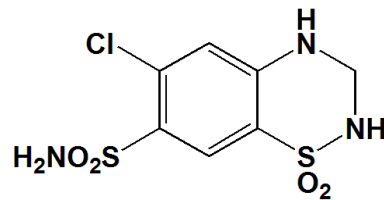


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Hydrochlorothiazide* (HCT)



Gambar 2.1 Struktur Kimia *Hydrochlorothiazide*
(*Information*, 2023)

Hydrochlorothiazide (HCT) $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ merupakan salah satu obat diuretik kuat yang sering digunakan tetapi sukar larut dalam air. HCT memiliki kelarutan hanya 250 $\mu\text{g/mL}$ dalam 0,1 N HCl pada suhu 25°C (Denadai et al., 2006). HCT memiliki toksisitas yang rendah serta banyak digunakan dalam kombinasi dengan obat kardiovaskuler untuk pengobatan hipertensi (Asdaq & Inamdar, 2011). Kelarutan dalam air yang buruk menyebabkan kemungkinan penyimpangan dalam ketersediaan hayati oral, maka pengembangan sistem penghantaran obat baru dapat meningkatkan permeabilitas HCT dan ketersediaan hayatinya (Sanphui & Rajput, 2014).

Hydrochlorothiazide (HCT) adalah obat *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas IV diuretik yang memiliki gugus sulfonamida primer dan sekunder. Untuk memodifikasi kelarutan obat dalam air, kristal bersama dengan pembentuk bersama yang aman secara biologis

disaring. Kristal molekul multi-komponen HCT dibuat dengan asam nikotinat, nicotinamida, suksinamida, asam p-aminobenzoat, resorsinol, dan pirogalol menggunakan penggilingan berbantuan cairan (Sanphui & Rajput, 2014).

B. Hipertensi

Suatu sindrom kompleks dari berbagai kelainan hemodinamik, neuroendokrin, dan metabolik disebut dengan penyakit hipertensi. Segala usaha pengobatan yang dilakukan bertujuan agar tekanan darah tinggi terkontrol dan mengurangi morbiditas serta mortalitas kardiovaskuler (Dineva et al., 2019).

Diuretik kelas tiazid merupakan salah satu tindakan awal yang digunakan jika tidak ada komplikasi hipertensi dan tidak ada suatu kondisi komorbiditas yang mengharuskan dengan obat antihipertensi kelas lain (Dorsch et al., 2011). Diuretik juga merupakan kelas obat antihipertensi kedua yang sering diresepkan, diuretik yang terkait dalam tiazid sudah meningkat lebih besar dari obat antihipertensi secara keseluruhan. Panduan hipertensi terbaru diuretik sangat penting untuk semua pasien terutama bagi mereka yang sensitif dan resisten terhadap garam (Roush & Sica, 2016).

C. Kelarutan

Kelarutan merupakan faktor penting dalam mencapai konsentrasi terapeutik obat dalam sirkulasi sistemik dan menghasilkan respons farmakologis yang diinginkan. Banyak obat – obatan dihadapi masalah utama

yaitu kelarutan obat yang rendah. Lebih dari 40% senyawa baru yang dihasilkan industri farmasi sulit larut dalam air (Ima et al., 2017).

Obat – obatan dibagi menjadi empat kelas dalam BCS yaitu kelas I memiliki kelarutan dan permeabilitas tinggi, kelas II memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi, kelas III memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi, dan kelas IV memiliki kelarutan dan permeabilitas rendah (Chavda et al., 2010).

D. *Self Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*

1. Pengertian *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*

SNEDDS adalah sediaan yang mengandung campuran minyak, surfaktan, dan ko – surfaktan. SNEDDS dengan campuran tersebut dengan mengandung komposisi yang sesuai akan menciptakan suatu campuran isotropik stabil dan mampu membentuk emulsi spontan saat di saluran cerna (Patel, et al., 2011)

SNEDDS termasuk dalam salah satu formula nanopartikel yang berbasis minyak atau lemak. SNEDDS juga merupakan suatu campuran isotropik terdiri dari minyak, surfaktan dan kosurfaktan dapat membentuk emulsi secara spontan ketika kontak dengan cairan didalam lambung (Ms. Makadia Hiral A. et al., 2013).

SNEDDS dapat dibuat menjadi berbagai bentuk seperti kapsul, tablet, manik – manik, mikrosfer, nanosfer dll. Dari sediaan SNEDDS yang dibuat dapat meningkatkan penyerapan oral dari obat yang sukar larut dengan proses emulsifikasi dari SNEDDS di dalam tubuh. Sehingga

SNEDDS yang dibuat dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat oral. Pembuatan SNEDDS juga dimanfaatkan untuk obat lipofilik yang memiliki daya penyerapan terbatas pada laju disolusi untuk meningkatkan laju dan tingkat penyerapan oral.

2. Keuntungan SNEDDS

Banyak keuntungan dari formulasi SNEDDS, diantaranya :

- a. Dapat meningkatkan persen disolusi zat aktif obat yang digunakan secara oral
- b. Mampu mengurangi frekuensi pemberian obat karena obat stabil
- c. Mampu membawa serta menyampaikan zat aktif pada sel target tanpa mempengaruhi atau dipengaruhi oleh keadaan sekitar
- d. Dapat meningkatkan luas permukaan dalam saluran cerna

(Ms. Makadia Hiral A. et al., 2013)

3. Komposisi SNEDDS

Formulasi sediaan SNEDDS dapat memfasilitasi suatu proses pembentukan fase tersolubilisasi dan peningkatan transpor melalui sistem limfatik usus, dapat menghindari adanya *efflux P-gp*, maka akan mengakibatkan meningkatnya absorpsi dan persen disolusi zat aktif di saluran cerna (Singh et al., 2009).

Komponen penyusun SNEDDS seperti minyak, surfaktan dan kosurfaktan dapat mempengaruhi karakteristiknya (Date et al., 2010).

Dibawah ini merupakan komponen – komponen dari SNEDDS :

- a. Minyak

Penggunaan minyak dalam formulasi SNEDDS berguna dalam ukuran emulsi yang terbentuk serta sebagai pembawa utama dari zat aktif yang terkandung dalam SNEDDS (Date et al., 2010). Obat hidrofobik dalam jumlah tertentu dapat dilarutkan dengan minyak yang merupakan eksipien paling penting, hal itu disebabkan karena minyak dapat memfasilitasi emulsifikasi sendiri dan meningkatkan proporsi obat lipofilik yang diangkut melalui sistem limfatik usus (Dey et al., 2012).

Minyak labrasol yang digunakan dalam penelitian ini untuk menghasilkan SNEDDS. Asam lemak utama Labrasol® adalah asam kaprilat (C8) dan asam kaprat (C10). Polietilenglikol (PEG) – 8 dan PEG – 8 bebas mengandung mono, di – trigliserida serta ester asam lemak mono dan di – Labrasol® ALF (Labrasol®) adalah surfaktan non – ionik yang terutama digunakan sebagai pelarut. Hal ini dipelajari disini sebagai peningkat permeabilitas usus pada mukosa kolon tikus yang diisolasi di ruang Using dan pada tikus yang ususnya ditanamkan secara in situ (McCartney et al., 2019).

Labrasol adalah campuran dari 90% macrogol-8 (mono- dan di-ester) dan 10% ester gliserida rantai menengah (mono-, di- dan tri-ester C8 dan C10) (Heade et al., 2018). Pemilihan labrasol ini digunakan sebagai surfaktan non-ionik *self nanoemulsifying* eksipien aktif, labrasol juga digunakan untuk meningkatkan kelarutan hidrofobik dalam air bagi obat serta meningkatkan persen disolusi (McCartney

2019). Minyak labrasol menghasilkan fase minyak SNEDDS HCT dengan memiliki nilai kelarutan tinggi serta nilai HLB 12 artinya dapat meningkatkan persen disolusi dan kelarutan dari zat aktif (Syukri et al., 2020).

b. Surfaktan

Surfaktan dapat mengurangi ukuran tetesan dan menjaga bahan aktif di tempat penyerapan untuk waktu yang lama sehingga tidak mengendap. Tween 80 adalah surfaktan non – ionik dengan nilai HLB 15 yang stabil untuk emulsi O/W dan aman bagi tubuh (Rowe et al., 2009).

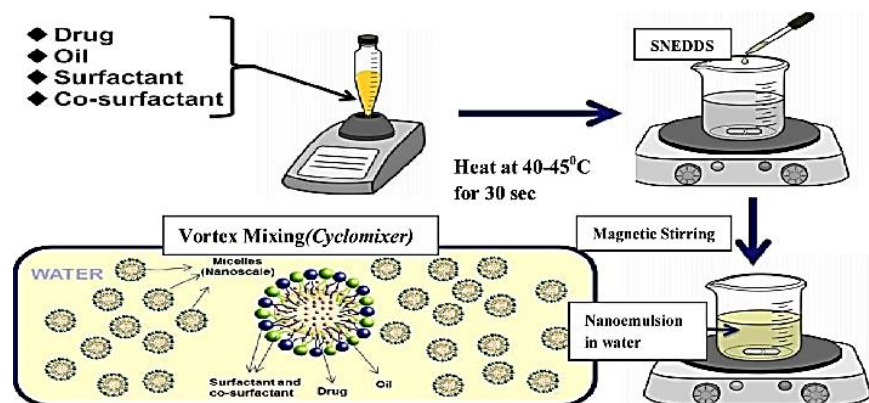
Tween 80, juga dikenal sebagai polioksietilen 20 sorbitan monooleat secara kimia, memiliki rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$. Surfaktan dengan nilai HLB kurang dari 10 cenderung bersifat afinitas dengan fase minyak, dan mereka mampu membentuk nanoemulsi di mana fase air terdispersi dalam fase minyak (w/o). Di sisi lain, surfaktan dengan nilai HLB lebih dari 10 cenderung bersifat afinitas dengan fase air, dan mereka mampu membentuk nanoemulsi di mana fase minyak terdispersi dalam fase air (o/w)(Sha et al., 2005).

c. Ko – Surfaktan

Ko – surfaktan dalam formulasi SNEDDS dapat membantu surfaktan dalam mengurangi tegangan permukaan air dan minyak, meningkatkan pelarutan atau disolusi zat aktif, memperbaiki

dispersibilitas dan absorpsi zat aktif. Propilenglikol adalah ko – surfaktan yang mendukung penyerapan zat aktif (Rowe 2009).

Salah satu bahan tambahan yang berguna dalam formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) adalah polietilen glikol (PEG). PEG berperan sebagai pengangkut stabil yang mencegah pembentukan kristal dalam formulasi, sehingga mengakibatkan peningkatan laju pelarutan obat karena kemampuannya yang cepat untuk larut dalam air, dan juga membantu dalam proses pembentukan nanoemulsi (pelita & Sari, 2018).



Gambar 2.2 Pembuatan SNEDDS

(Kuruvila, Febi S., Flowerlet Mathew 2017)

E. Solid Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS)

1. Solid – Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS)

Solid Self Nano Emulsifying Drug Delivery System atau S-SNEDDS merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengatasi kekurangan dari formula SNEDDS konvensional. Keuntungan

dari formula S-SNEDDS yaitu memiliki stabilitas yang baik serta kemampuan meningkatkan kelarutan dan persen disolusi yang dimiliki SNEDDS. Keunggulan S-SNEDDS dari *liquid* SNEDDS dalam pembuatan dapat menekan biaya produksi dan bentuk akhir dari sediaan S-SNEDDS lebih *acceptable* untuk pasien (Tarate, 2016).

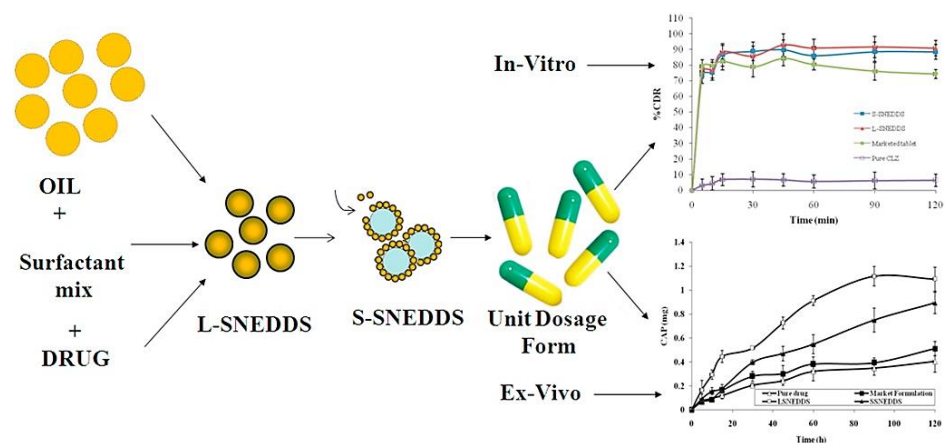
2. Metode Pembuatan S-SNEDDS

Banyak metode yang digunakan dalam pembuatan *liquid* SNEDDS menjadi SNEDDS dalam bentuk padatan diantaranya *adsorption to solid carrier*, *spray drying*, *spray cooling*, *melt granulation*, *rotary evaporation*, *freeze drying* dan *high pressure homogenization*. Metode yang paling sederhana yaitu *adsorption to solid carrier* dengan penambahan *solidifying carrier* ke dalam formulasi cair (Jyothi et al., 2016). Keunggulan dari metode *adsorption to solid carrier* yaitu cara persiapan yang mudah, murah, mudah dioptimalkan serta scalable secara industri. Metode ini juga dapat digunakan untuk bahan yang tidak tahan terhadap pemanasan (Kuruvila, Febi S., Flowerlet Mathew, 2017).

Adsorben atau bahan pembawa padat yang digunakan dalam metode *adsorption to solid carrier* adalah aerosil. Aerosil memiliki sifat hidrofobik, sebagai bahan pengisi serta memiliki ukuran partikel kecil dan luas permukaannya dapat memperbaiki sifat alir granul kering (Ulfa et al., 2021).

Secara umum, Aerosil memiliki luas permukaan yang tinggi, sehingga memungkinkan emulsi terbentuk dengan cepat ketika dicampur

dengan pelarut, menghasilkan waktu emulsifikasi yang lebih singkat. Selain itu, Aerosil adalah bahan pengental hidrofofik dalam bentuk silika koloid yang sering digunakan untuk meningkatkan waktu emulsifikasi dan pelarutan partikel obat dengan cara melibatkan partikel dalam matriks bersama dengan silika koloid (Pelita, P. D., Wahyuningsih, I., & Yuliani, 2022 : Seo et al, 2013).



Gambar 2.3 Solid – *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (S-SNEDDS) (Sanka et al., 2016).

F. Evaluasi sediaan

1. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis merupakan proses evaluasi terhadap parameter tertentu, dilakukan melalui serangkaian percobaan di laboratorium, dengan tujuan membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi standar untuk penggunaannya (Tetrasari 2003).

1) Linieritas

Linieritas merujuk pada kemampuan suatu metode analisis dalam memberikan respons yang proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel, baik secara langsung maupun melalui transformasi matematika yang tepat. Linieritas dievaluasi dengan membangun garis regresi dari data hasil uji analit dalam sampel dengan variasi konsentrasi analit. Persamaan regresi umumnya diekspresikan sebagai $Y = a + bx$. Sebuah hubungan linier yang ideal dapat dianggap tercapai ketika nilai koefisien $b = 0$ dan nilai koefisien korelasi r mendekati ± 1 . Nilai a mengindikasikan sensitivitas analisis terutama terhadap instrumen yang digunakan.

2) Uji akurasi dan Presisi

Akurasi adalah tingkat kedekatan antara hasil pengukuran dengan nilai sebenarnya. Mengacu pada kemampuan metode untuk mengembalikan hasil analit yang ditambahkan dengan benar. Standar akurasi yang baik biasanya berkisar antara 98 hingga 102 persen untuk sampel biologis, dengan toleransi sekitar plus ± 10 persen dari nilai tersebut. Untuk menilai akurasi, kita dapat membandingkan hasil analisis dari metode yang sedang diuji dengan metode standar yang sudah mapan. Alternatifnya, kita bisa membandingkan kadar analit yang sebenarnya dengan kadar yang diukur dalam sampel yang telah diperlakukan dengan konsentrasi analit yang diketahui (Huber 2004).

Presisi merupakan ukuran untuk mengevaluasi seberapa konsisten hasil uji individual jika prosedur diulang pada sampel yang homogen.

Presisi biasanya diukur dalam bentuk simpangan baku atau koefisien variasi. Konsistensi dapat diindikasikan dengan keterulangan (*repeatability*) atau ketertiruan (*reproducibility*). Sebuah metode dianggap presisi jika simpangan baku relatif (koefisien variasi) mencapai 2 persen atau kurang, walaupun koefisien variasi cenderung meningkat dengan penurunan kadar analit yang dianalisis.

3) *Limit of Detection* (LOD) dan *Limit of Quantification* (LOQ)

. Batas kuantitasi adalah nilai terkecil dari analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi persyaratan ketepatan dan kecermatan analisis. Limit deteksi (LOD) adalah jumlah terendah dari analit dalam sampel yang masih dapat dideteksi, memberikan respons yang signifikan dibandingkan dengan latar belakang atau blanko.

2. Evaluasi Karakteristik S-SNEDDS HCT

a. Sifat Alir

1) Sudut Diam (*Angle of Repose*)

Salah satu uji fisik granul dengan mengalirkan serbuk kedalam corong dan jatuh diatas kertas dengan bentuk kerucut kemudian diukur sudut diamnya. Nilai sudut diam $\alpha < 30^\circ$ dapat diartikan bahwa granul mengalir bebas, namun jika granul $\alpha > 40^\circ$ menunjukkan daya alir granul kurang baik (Nursanty et al., 2022).

Perhitungan gesekan tekanan pada serbuk seringkali dilakukan dengan mengukur sudut diam. Sudut diam adalah salah

satu metode yang digunakan untuk menentukan karakteristik S-SNEDDS yang terkait dengan hambatan gerakan atau gesekan antara partikel-partikelnya (Li et al., 2019).

2) *Bulk Density (BD) dan Tapped Density (TD)*

Bulk density adalah massa per unit volume dari serbuk, di mana unit volume mengacu pada ruang antara partikel dan volume partikel itu sendiri. *Tapped density* (TD) adalah perbandingan antara massa serbuk dengan volume yang serbuk tersebut isi setelah mengalami pengetapan selama periode waktu tertentu. Densitas dari sediaan berbentuk serbuk biasanya berkisar antara 0,1 hingga 0,7 g/mL (Ulfa et al., 2021).

Bulk density adalah parameter yang penting dalam pengembangan dan produksi tablet, digunakan untuk menentukan kapasitas serbuk yang dapat diakomodasi dalam wadah tertentu, seperti blender atau hopper pada mesin pengisian tablet atau kapsul. Selain itu, *bulk density* juga digunakan untuk menghitung jumlah serbuk yang dapat dimasukkan ke dalam kapsul (Kuruvila, Febi S. 2017).

3) *Compressibility Index*

Carr's index adalah parameter yang menunjukkan sejauh mana partikel-partikel dalam granul menunjukkan kepadatan atau kompaknya dengan mengukur gaya antar partikel. Jika gaya antar partikel tinggi, maka *bulk density* akan rendah karena ada celah

antara partikel, dan hasilnya akan menghasilkan nilai *Carr's index* yang besar karena volume berubah signifikan saat proses pengetapan (Yandi, 2018).

Berdasarkan nilai Carr's index, kita dapat mengetahui jenis aliran partikel, di mana jika nilainya kurang dari 15%, menunjukkan sifat aliran yang baik, tetapi jika nilainya melebihi 25%, maka sifat aliran menjadi buruk. *Compressibility index* dari S-SNEDDS dengan adsorben aerosil memenuhi kriteria penerimaan dengan nilai yang kurang dari 25% (Kuruvila, Febi S., Flowerlet Mathew, 2017).

4) *Hausner Ratio*

Hausner ratio adalah rasio yang menggambarkan perbandingan antara kerapatan setelah proses pemampatan (*tapped density*) dan kerapatan sebelum proses pemampatan (*bulk density*). Secara umum, *Hausner ratio* telah menjadi alat yang berguna untuk menilai tingkat kompresibilitas granul dan untuk memproyeksikan karakteristik aliran partikel (Yandi, 2018). *Hausner ratio* dari S-SNEDDS dengan pengering aerosil memenuhi standar penerimaan, yaitu kurang dari 1,25 (Kuruvila, Febi S., Flowerlet Mathew, 2017).

Hausner ratio pada aerosil kurang dari 1,25 maka menunjukkan serbuk cenderung mudah mengalir dan kompresibilitas granul yang baik. Sifat alir yang baik,

menunjukkan serbuk bersifat tidak adhesif, sehingga pengisian serbuk akan seragam saat dilakukan pentabletan (Yandi, 2018).

b. Uji Ukuran Partikel

Uji ukuran partikel (*droplet size*) dilakukan untuk mengetahui suatu ukuran droplet dari sediaan S-SNEDDS HCT yang sudah dibuat dengan menggunakan alat *Particle Analyzer* (PSA). Ukuran partikel digunakan untuk mengetahui keseragaman dan reliabilitas dengan metode *direct adsorption on carrier* (Chabib et al., 2017). Karakteristik ukuran partikel fase minyak dalam air yang baik kisaran kurang dari 100 nm (Chavda et al., 2010).

3. Evaluasi Sifat Rekonstruksi S-SNEDDS HCT

a. Uji Kelarutan

Kelarutan merujuk pada jumlah maksimum suatu zat yang bisa terlarut dalam sejumlah pelarut tertentu, baik dalam bentuk massa atau volume. Secara kuantitatif, kelarutannya berkaitan dengan jumlah zat yang bisa larut dalam suatu larutan hingga mencapai tingkat kejenuhan yang tetap pada suhu dan tekanan yang konsisten. Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan zat termasuk jenis pelarut yang digunakan, serta perubahan suhu dan tekanan (Singh, 2021).

b. Uji Stabilitas

Dalam penyimpanan jika suatu obat tidak berkurang maka obat itu stabil. Jika terdapat perubahan warna, bau, dan bentuk serta ada

cemaran mikroba maka obat itu tidak stabil (Yeyen Nor Fitriani, INHS Cikra, Ninis Yuliati, 2015).

c. Uji Disolusi

Uji disolusi merupakan pengujian sebagai parameter uji biofarmasetik yang digunakan untuk menjamin efektivitas suatu obat yang digunakan dalam pengobatan. Disolusi adalah proses pelarutan suatu zat aktif dari suatu sediaan dalam waktu tertentu (BPOM 2014).

Faktor yang berhubungan saat uji disolusi dilakukan, yaitu :

- 1) Kekuatan pengadukan atau kecepatan pengadukan dan tipe dari alat pengadukan mempengaruhi tebal tipisnya lapisan difusi. Dapat disimpulkan makin besar intensitas pengadukan, makin tipis lapisan difusi.
- 2) Media disolusi yang digunakan sangat memperhatikan pH, suhu, viskositas, tegangan permukaan serta komposisi media.
- 3) Gelembung udara
- 4) Peralatan yang digunakan
- 5) Suhu dari larutan
- 6) Posisi dari sampel (BPOM 2014)

d. Uji *Differential Scanning Calorimeter* (DSC)

Pada Thermogram uji DSC ini dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan titik leleh yang berbeda dengan ditandai adanya bentuk kristal baru (Gozali et al., 2012).

e. *Fourier-transform infrared spectroscopy* (FT - IR)

FT – IR adalah suatu metode pengukuran yang digunakan untuk mendeteksi struktur molekul senyawa melalui identifikasi gugus fungsi penyusun senyawa dari sampel yang diujikan (Sulistiyani, 2017 dan Olga Leonev Vasdazara 2018).

Memancarkan Cahaya melalui sampel, mengukur intensitas Cahaya dengan *detector* dan membandingkan intensitas tanpa sampel sebagai fungsi panjang gelombang membentuk spektrum inframerah. Bergantung pada energi, panjang gelombang (μm) atau *wavenumber* (cm^{-1}), spektrum inframerah yang diperoleh kemudian diplot sebagai intensitas (B.D. Mistry 2009).

Bilangan gelombang dalam cm^{-1}						
4000	2500	2000	1800	1650	1550	650
O-H C-H N-H	C=C C=N X=C=Y (C,O,N,S)	Sangat Sedikit Serapan	C=O	C=N C=C		C-Cl C-O C-N C-C
2,5	4	5	5,5	6,1	6,5	15,4

Panjang gelombang dalam mikrometer

Daerah serapan infra merah

Gambar 2.4 Panjang gelombang dalam mikrometer
(Kristianingrum 2016)